

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE
DU DÉVELOPPEMENT INDUSTRIEL
ET SCIENTIFIQUE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

(11) 8.298 M

BREVET SPÉCIAL DE MÉDICAMENT

- (21) N° du procès verbal de dépôt 170.887 - Paris.
(22) Date de dépôt 22 octobre 1968, à 16 h 3 mn.
Date de l'arrêté de délivrance 16 novembre 1970.
Bulletin Officiel de la Propriété Industrielle.
« Brevets spéciaux de médicaments ».. 28 décembre 1970 (n° 52).
(51) Classification internationale A 61 k/C 07 c.

(54) Nouveaux dérivés de l'acide 2,3-dihydroxytéréphtalique.

- (72) Invention de :
(71) Déposant : Société dite : C.H. BOEHRINGER SÖHN, résidant en République Fédérale d'Allemagne.

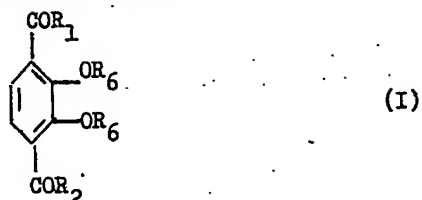
Mandataire : Plasseraud, Devant, Gutmann, Jacquelin, Lemoine.

(30) Priorité conventionnelle :

- (33) (32) (31) *Brevet additionnel déposé en République Fédérale d'Allemagne le 20 juillet 1967, n° B 93.577 (P 16 43 632.1) au nom de la demanderesse.*

Brevet résultant de la division de la demande de certificat d'addition n° PV 160.141 déposée le 22 juillet 1968.

L'invention a pour objet des composés de formule générale :



qui présentent d'intéressantes propriétés antiphlogistiques, analgésiques et antipyrétiques, ainsi que, le cas échéant, leurs sels d'addition avec les acides non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.

Dans la formule susindiquée et dans ce qui suit, R_1 , R_2 et R_6 ont les significations suivantes :

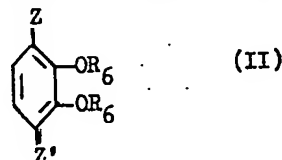
R_1 et R_2 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent le groupe amino, le groupe $-NHR_3$, R_3 désignant un radical aliphatique inférieur, le cas échéant non-saturé, un radical aliphatique substitué par un groupe hydroxy, amino, méthylamino ou diméthylamino, le groupe hydroxy, un groupe alcoxy ou l'un des groupes $-CH_2COOH$, $-CH_2COO$ -cation, $-(CH_2)_n$ - (n = 1 ou 2), ou ils représentent le groupe $-NR_4R_5$, R_4 désignant un radical alcoyle ou alcoxy inférieurs, substitués, le cas échéant, par un groupe hydroxy, et R_5 un radical alcoyle, substitué le cas échéant par un groupe hydroxy ou R_4 et R_5 désignant conjointement avec l'atome d'azote et, le cas échéant, avec un autre hétéro-atome un noyau penta- ou hexagonal saturé ou non saturé ;

R_1 et R_2 peuvent représenter en outre le groupe $-O-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$; l'un des radicaux R_1 et R_2 peut représenter également le groupe hydroxy ou le groupe $-O$ -cation ;

R_6 représente un atome d'hydrogène, le radical benzyle ou un radical aliphatique rectiligne ou ramifié, saturé ou non-saturé, interrompu, le cas échéant, par un atome d'oxygène et comportant jusqu'à 8 atomes de carbone.

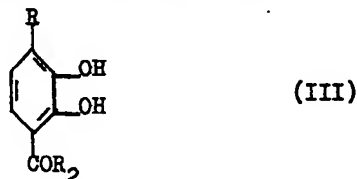
On fabrique les composés de formule I selon les procédés habituels parmi lesquels les suivants se sont avérés particulièrement intéressants :

1) On fabrique les composés de formule I, dans laquelle l'un des radicaux R_1 ou R_2 représente un groupe hydroxy ou le groupe $-O$ -cation, en faisant réagir avec de l'ammoniaque ou avec des composés aminés NH_2R_3 , NHR_4R_5 ou $HO(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ correspondants, après une hydrolyse partielle et le cas échéant par étapes, un dérivé de l'acide 2,3-dihydroxy-téréphtalique de formule générale :



dans laquelle Z et Z', qui peuvent être identiques ou différents, désignent des groupements ester ou chlorure d'acide carboxylique ou d'autres dérivés carboxyliques, utilisés habituellement pour la réaction avec de l'ammoniaque ou avec des composés aminés.

5 2) On éthérifie des composés de formule générale :



10

dans laquelle R désigne le radical $-\text{COR}_1$ ou un radical convertible en $-\text{COR}_1$, en particulier un groupement ester d'acide carboxylique, avec des composés de formule $\text{R}_6'\text{X}$, dans laquelle R_6' a la même signification que R_6 , exceptée celle d'un atome d'hydrogène et dans laquelle X désigne un radical facilement éliminable sous forme d'anion, par exemple un atome de chlore ou de brome ou un radical acide sulfonique, et on convertit ensuite, si besoin est, le radical R en le groupe $-\text{COR}_1$, en faisant réagir le produit de réaction avec de l'ammoniaque ou avec un composé aminé correspondant ou en l'hydrolysant le cas échéant pour former le groupe carboxyle.

20

Ce procédé sert à la fabrication de ceux des composés de formule I dans lesquels R_6 a l'une des significations susindiquées, exceptée celle d'un atome d'hydrogène, et dans lesquels R_1 et R_2 désignent par ailleurs de préférence le groupe amino ou un groupe amino substitué par un radical alcoyle inférieur.

25

Dans la mesure où les composés de formule I ont une réaction basique, on les convertit finalement, si on le désire, par les techniques habituelles en leurs sels d'addition avec des acides.

On prépare les produits initiaux pour les susdits dérivés suivant les modes opératoires habituels.

30

On produit par exemple les composés de formule II, pas encore décrits jusqu'à présent, dans lesquels les radicaux R_6 ne désignent pas des atomes d'hydrogène, à partir d'un ester de l'acide 2,3-dihydroxy-téréphtalique, comme le 2,3-dihydroxytéréphtalate de diméthyle. On commence par éthérifier l'ester. Si on ne désire pas mettre en oeuvre les produits résultant de cette réaction tels quels, on peut hydrolyser l'un des groupes ester ou tous les deux et convertir ensuite les acides carboxyliques formés en des dérivés particulièrement réactifs, par exemple en leurs chlorures ou en leurs esters activés.

35

On peut préparer les composés pas encore décrits jusqu'à présent de formule III à partir de l'acide 2,3-dihydroxy-téréphtalique. On convertit l'un de ses groupes carboxyle ou tous les deux en d'autres

40

groupes fonctionnels, par exemple en chlorure d'acide ou en carboxylate d'alcoyle, qu'on fait réagir ensuite avec de l'ammoniaque ou avec des composés aminés correspondants.

Les exemples suivants illustreront l'invention avec plus de détails.

5 Exemple 1.- Le 2,3-diméthoxytéréphtaloyl-diamide.









On fait tomber, goutte à goutte et à la température de -10°C , 126g de dichlorure d'acide 2,3-diméthoxytéréphtalique dissous dans 50 ml d'éther, dans un mélange de 100 ml d'ammoniac liquide et de 200 ml de méthanol.

Quand la température a atteint l'ambiante, on évapore dans un bain-marie jusqu'à siccité, on traite le résidu avec 200 ml d'eau et on l'essore. On recristallise les cristaux dans 1100 ml d'eau. Dans la solution-mère, on récupère encore une deuxième fraction par concentration. Rendement total: 98,5g (92% de la théorie) ; P.F. 205°C .

D'une façon analogue, on fabrique :

- 15 le 2,3-diméthoxytéréphtaloyl-bis-diisopropylamide à partir de dichlorure d'acide 2,3-diméthoxytéréphtalique et de diisopropylamine dans du chloroforme. Rendement 72 % de la théorie ; P.F. 251°C ,
le 2,3-diméthoxytéréphtaloyl-bis-allylamide à partir de dichlorure d'acide 2,3-diméthoxytéréphtalique et d'allylamine dans du chloroforme.
20 Rendement 55 % de la théorie ; P.F. $67-69^{\circ}\text{C}$.

Les composés indiqués dans le Tableau 1 ci-dessous :

n°	R ₁	R ₂	R ₆	Rendement (% de la théorie)	P.F. ($^{\circ}\text{C}$)
1	$-\text{NH}-\text{CH}_3$	$-\text{NH}-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	50	187-188
2	$-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$	55	118
3	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	$-\text{CH}_3$	32	196-197 chlorhydrate
4	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COONa}$	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COONa}$	$-\text{CH}_3$	60	222
5	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$	60	142-143
6	$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$	50	108
7	$-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	$-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$	$-\text{CH}_3$	50	117
8	$-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$	$-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$	$-\text{CH}_3$	45	110
9			$-\text{CH}_3$	45	137-138
10			$-\text{CH}_3$	40	131
11			$-\text{CH}_3$	48	120
12			$-\text{CH}_3$	54	190-191

13	$\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-N(CH}_3\text{)}_2$	$\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-N(CH}_3\text{)}_2$	-CH_3	45	178-180 chlorhydrate
14	-NH-CH_3	-NH-CH_3	$\text{-C}_2\text{H}_5$	63	168
15	$\text{-NH-C}_2\text{H}_5$	$\text{-NH-C}_2\text{H}_5$	$\text{-C}_2\text{H}_5$	70	110-112
16	$\text{-NH-CH}_2\text{-COONa}$	$\text{-NH-CH}_2\text{-COONa}$	$\text{-C}_2\text{H}_5$	50	263 acide
17	$\text{-NH-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	$\text{-NH-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	$\text{-C}_2\text{H}_5$	74	102
18	$\text{-NH-(CH}_2\text{)}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	$\text{-NH-(CH}_2\text{)}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	$\text{-C}_2\text{H}_5$	61	101-103
19	$\text{-N(CH}_3\text{)}_2$	$\text{-N(CH}_3\text{)}_2$	$\text{-C}_2\text{H}_5$	65	115-116
20	$\text{-N(C}_2\text{H}_5\text{)}_2$	$\text{-N(C}_2\text{H}_5\text{)}_2$	$\text{-C}_2\text{H}_5$	56	93
21	$\text{-N(CH}_3\text{)(OCH}_3\text{)}$	$\text{-N(CH}_3\text{)(OCH}_3\text{)}$	$\text{-C}_2\text{H}_5$	62	115-116
22	$\text{-N(H)C}_4\text{H}_8$	$\text{-N(H)C}_4\text{H}_8$	$\text{-C}_2\text{H}_5$	37	146
23	$\text{-N(H)C}_4\text{H}_8$	$\text{-N(H)C}_4\text{H}_8$	$\text{-C}_2\text{H}_5$	53	130
24	$\text{-N(C}_2\text{H}_5\text{)}_2$	$\text{-N(C}_2\text{H}_5\text{)}_2$	$\text{-C}_3\text{H}_7$	57	76
25	$\text{-N(H)C}_4\text{H}_8$	$\text{-N(H)C}_4\text{H}_8$	$\text{-C}_3\text{H}_7$	41	97-98
26	$\text{-N(H)C}_6\text{H}_{10}$	$\text{-N(H)C}_6\text{H}_{10}$	$\text{-C}_3\text{H}_7$	56	131-133
27	-NH-CH_3	-NH-CH_3	$\text{-CH(CH}_3\text{)}_2$	60	171-172
28	-N(H)O	-N(H)O	$\text{-CH(CH}_3\text{)}_2$	55	185-186
29	-N(H)O	-N(H)O	$\text{-CH}_2\text{-CH=CH}_2$	22	147-148
30	-NH-CH_3	-NH-CH_3	$\text{-CH}_2\text{-CH=CH}_2$	51	129-130







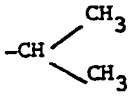


Exemple 2.- Le 2,3-di-n-butoxytéréphthaloyl-bis-monométhylamide.

On introduit d'abord, à la température de 110°C, 19,5 g de carbonate de potassium dans une solution de 15,0 g de 2,3-dioxytéréphthaloyl-bis-monométhylamide dans 100 ml de diméthylformamide. Au bout de 15 minutes, on ajoute à ce mélange, goutte à goutte et en agitant, 65,0 g de bromure de n-butyle et on continue à agiter durant 2,5 heures à 110°C. On enlève ensuite le diméthylformamide sous vide et on délaie le résidu à froid avec une solution de 4 g d'hydroxyde de sodium dans 200 ml d'eau.

Après essorage, on dissout à chaud dans 140 ml d'isopropanol, on ajoute 250 ml d'eau chaude et on filtre sur du charbon actif. Rendement : 16 g (72% de la théorie) ; P.F. 162-163°C.

D'une façon analogue, on fabrique les composés indiqués dans le tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2

n°	R ₁	R ₂	R ₆	Rendement (% de la théorie)	P.F. (°C)
31	-NH ₂	-NH ₂	-CH ₃	50	205
32			-CH ₃	41	190-191
33	-NH ₂	-NH ₂	-C ₂ H ₅	56	245
34			-C ₂ H ₅	50	152
35	-NH ₂	-NH ₂	-C ₃ H ₇	70	236
36	-NH-CH ₃	-NH-CH ₃	-C ₃ H ₇	58	160
37			-C ₃ H ₇	45	169
38	-NH ₂	-NH ₂		55	251
39	-NH ₂	-NH ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	50	205
40	-NH-CH ₃	-NH-CH ₃	-CH ₂ -CH-CH ₂	54	129-130
41	-NH ₂	-NH ₂	-C ₄ H ₉	70	221
42	-NH-CH ₃	-NH-CH ₃	-C ₄ H ₉	72	162-163
43	-NH ₂	-NH ₂	-C ₈ H ₁₇	60	178-179
44			-C ₈ H ₁₇	55	131
45	-NH ₂	-NH ₂	-CH ₂ -C ₆ H ₅	22	224-225
46	-NH ₂	-NH ₂	-C ₂ H ₄ -O-CH ₃	37	185-187

Exemple 3.- Le 2,3-diméthoxytéréphthaloyl-diamide.

On agite, durant 60 heures et à la température ambiante, 10 g de 2,3-diméthoxytéréphthalate de diméthyle avec 40 ml d'ammoniaque concentrée. Ensuite, on essore et on recristallise dans de l'eau.

5 Rendement : 7,5 g (85% de la théorie) ; P.F. 205°C.

Exemple 4.- Le 2,3-diméthoxytéréphthaloyl-bis-monoéthanolamide.

On chauffe un mélange de 20 g de 2,3-dioxytéréphthalate de diméthyle et de 50 ml de monoéthanolamine durant 4 heures à 120°C. On évapore l'excès d'éthanolamine sous vide et on dissout le résidu dans 100 ml d'eau chaude ; on acidifie avec de l'acide chlorhydrique, on refroidit et on essore. Recristallisation dans 325 ml d'eau. Rendement : 20,7 g (82% de la théorie) ; P.F. 221°C.

Exemple 5.- L'acide 2,3-diméthoxy-4-carbamoyl-benzoïque.

15 a) On dissout, en chauffant avec reflux, 80 g de 2,3-diméthoxytéréphthalate de diméthyle dans un mélange de 450 ml de méthanol et de 450 ml de tétrachlorure de carbone. On ajoute ensuite, goutte à goutte et dans l'espace de 3 heures, une solution de 12,8 g d'hydroxyde de sodium dans 260 ml de méthanol et 26 ml d'eau, on poursuit l'ébullition avec reflux durant 1 heure, on laisse refroidir et on essore. 20 On évapore le filtrat sous vide jusqu'à siccité et on dissout le résidu dans de l'eau. On extrait la solution trouble avec de l'éther et on acidifie la phase aqueuse avec de l'acide chlorhydrique dilué. On reprend l'huile, qui se sépare alors, dans de l'éther, on sèche la phase étherée et on l'évapore jusqu'à siccité. On triture le résidu avec un mélange acétate d'éthyle/éther de pétrole et on sépare 25 les cristaux formés (4 g) par essorage. On évapore le filtrat jusqu'à siccité et on recristallise le résidu dans un mélange de 150 ml de cyclohexane et de 100 ml d'acétate d'éthyle. Rendement en 2,3-diméthoxytéréphthalate de monométhyle : 36 g (48% de la théorie) ; P.F. 30 75-78°C.

b) on dissout 31 g de 2,3-diméthoxytéréphthalate de monométhyle dans 100 ml d'ammoniaque concentrée et on laisse reposer la solution durant deux jours à la température ambiante. Ensuite, on enlève l'excès d'ammoniaque sous vide, on acidifie le résidu avec de l'acide 35 chlorhydrique dilué, on essore, on lave avec de l'eau, on sèche et on recristallise dans 350 ml d'eau. Rendement : 25 g (86% de la théorie) d'acide 2,3-diméthoxy-4-carbamoyl-benzoïque; P.F. 201°C.

Exemple 6.- Le 2,3-diméthoxy-4-carbamoyl-benzoylmorpholide.

40 On dissout, en agitant, 28 g de 2,3-diméthoxytéréphthalate de monométhyle selon l'exemple 5a) dans un mélange de 120 ml de chloroforme absolu et de 12 g de triéthylamine. A la température ambiante, on ajoute ensuite 12,7 g de chloroformiate d'éthyle et on laisse reposer durant 0,5 heure. Après ce laps de temps, on ajoute 10,3 ml de morpholine, on homogénéise en secouant et on laisse reposer durant la

nuît, puis on extrait la solution chloroformique 2 fois avec de l'eau, on la sèche et on l'évapore jusqu'à siccité. Le résidu consiste en 31 g d'une huile, sur laquelle on verse 100 ml d'ammoniaque concentrée. On agite le mélange durant la nuit, on essore et on recristallise dans 100 ml de méthanol. Rendement : 12 g de 2,3-diméthoxy-4-carbamoyl-benzoylmorpholide (35% de la théorie) ; P.F. 172-174°C.

Exemple 7.- L'acide 2,3-diméthoxy-4-carbamoyl-hippurique.

a) A 30 g de 2,3-diméthoxytéréphtalate de monométhyle (selon l'exemple 5a), on ajoute 100 ml de chlorure de thionyle et on chauffe le mélange avec reflux durant 1 heure. Ensuite, on évapore la solution claire jusqu'à siccité. Le résidu consiste en 35 g d'une huile jaune.

b) On dissout cette huile dans 120 ml de tétrahydrofurane puis, on ajoute goutte à goutte, en agitant et à la température ambiante, une solution de 10,3 g de glycine dans 69 ml d'hydroxyde de sodium 2 N. L'addition terminée, on continue à agiter durant 1 heure à la température ambiante, on évapore sous vide jusqu'à siccité et on lave le résidu avec très peu d'eau. Sur les cristaux encore humides, on verse 150 ml d'ammoniaque concentrée, on les met en solution en secouant le mélange et on laisse reposer durant trois jours à la température ambiante. Après ce laps de temps, on enlève l'excès d'ammoniaque sous vide, on acidifie le résidu avec de l'acide chlorhydrique dilué, on essore et on recristallise le produit de réaction encore humide dans 60 ml de méthanol. Rendement en acide 2,3-diméthoxy-4-carbamoyl-hippurique : 18 g (52% de la théorie) ; P.F. 185°C.

Comme déjà indiqué les composés selon l'invention sont d'un grand intérêt pharmacologique ; ils présentent notamment des effets antiphlogistiques, analgésiques et antipyrétiques remarquables. On peut les utiliser seuls ou en combinaisons entre eux ou avec d'autres substances actives connues, sous la forme des préparations galéniques usuelles. Des formes d'administration appropriées sont par exemple des tablettes, dragées, capsules, suppositoires, solutions, potions et granulés. On fabrique ces différentes préparations à l'aide d'excipients, de désintégrants, de liants, de produits aromatisants et, le cas échéant, de produits pour l'obtention d'un effet de dépôt, selon les techniques de fabrication habituelles.

On utilise les substances actives selon l'invention en tant qu'antiphlogistiques chez l'homme à doses journalières de 300 à 1500 mg, de préférence sous forme de trois doses unitaires de 100 à 500 mg.

Parmi les composés selon l'invention, il convient de signaler en particulier :

le 2,3-diméthoxytéréphthalamide, P.F. 205°C (A) ;

le 2,3-diéthoxytéréphthalamide, P.F. 245°C (B) .

5 On a déterminé l'effet antiphlogistique, en essayant l'action inhibitrice sur l'oedème à la levure chez le rat.

Dans cet essai, les substances selon l'invention s'avèrent supérieures à la butazolidine (3,5-dioxo-1,2-diphényl-4-n-butyl-pyrazolidine).

10	Composé	Effet antiphlogistique Butazolidine = 1	DL ₅₀ orale mg/kg chez la souris
	A	10	740
	B	3	560

15 Ci-après on donne deux exemples de formulations pharmaceutiques .

Tablettes :

Parties en poids

2,3-diméthoxytéréphthalamide	100,0
amidon de maïs	149,0
phosphate de calcium	250,0
stéarate de magnésium	1,0
	500,0

On mélange les constituants intimement ; on granule le mélange de façon habituelle et on transforme le granulat par compression en tablettes de 500 mg chacune.

25 Capsules de gélatine :

Parties en poids

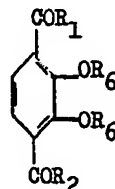
2,3-diéthoxytéréphthalamide	300,0
amidon de maïs	200,0
	500,0

30 On mélange les constituants intimement et on introduit le mélange dans des capsules de gélatine à raison de 500 mg par capsule.

R E S U M E

L'invention a pour objet :

1^a) De nouveaux agents thérapeutiques présentant d'intéressantes propriétés antiphlogistiques, analgésiques et antipyrétiques et dont la formule générale s'écrit :



40

dans laquelle :

R_1 et R_2 , qui peuvent être identiques ou différents représentent le groupe amino, le groupe $-NHR_3$, R_3 désignant un radical aliphatique inférieur, le cas échéant non-saturé, un radical aliphatique substitué par un groupe hydroxy, amino, méthylamino ou diméthylamino, le groupe hydroxy, un groupe alcoxy ou l'un des groupes $-CH_2COOH$, $-CH_2COO$ -cation, $-(CH_2)_n-\langle \bigcirc \rangle$ ($n = 1$ ou 2), ou ils représentent le groupe $-NR_4R_5$, R_4 désignant un radical alcoyle ou alcoxy inférieurs, substitués, le cas échéant, par un groupe hydroxy, et R_5 un radical alcoyle, substitué le cas échéant par un groupe hydroxy ou R_4 et R_5 désignant conjointement avec l'atome d'azote et, le cas échéant, avec un autre hétéro-atome un noyau penta- ou hexagonal saturé ou non saturé ;

R_1 et R_2 peuvent représenter en outre le groupe $-O-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$; l'un des radicaux R_1 et R_2 peut représenter également le groupe hydroxy ou le groupe $-O$ -cation ;

R_6 représente un atome d'hydrogène, le radical benzyle ou un radical aliphatique rectiligne ou ramifié, saturé ou non-saturé, interrompu, le cas échéant, par un atome d'oxygène et comportant jusqu'à 8 atomes de carbone ;

2a) le 2,3-diméthoxytéréphtalamide, P.F. 205°C (A) ;

3a) le 2,3-diéthoxytéréphtalamide, P.F. 245°C (B) .

4a) Les sels d'addition des susdits composés avec des acides physiologiquement supportables.

5a) Les médicaments administrés sous la forme de tablettes, dragées, capsules, suppositoires, solutions, potions, granulés, etc., et contenant, outre des adjuvants et excipients, en tant que substance active au moins l'un des composés susdits associé, le cas échéant, à d'autres substances actives connues, la dose posologique journalière en la substance active pour l'obtention d'un effet antiphlogistique chez l'homme étant de 300 à 1500 mg, administrée, de préférence, sous forme de trois doses unitaires de 100 à 500 mg .

6a) Une méthode de traitement d'inflammations chez l'homme par administration d'un médicament selon l'alinéa 3).

8298

8 298 M

AVIS DOCUMENTAIRE SUR LA NOUVEAUTE

Documents susceptibles de porter atteinte à la nouveauté du médicament :

- 2è certificat d'addition n° 72 CAM au brevet français (B.S.M.)
n° 1.525 M.